

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

09/011940

PRIORITY DOCUMENT



Bescheinigung

REC'D 09 DEC 1996

WIPO PCT

Herr Dr. med. Michael N a u c k in Bochum/Deutschland hat
eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Wirkstoff sowie Mittel zur parenteralen Ernährung"

am 22. August 1995 beim Deutschen Patentamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patentamt vorläufig die Symbole A 23 L und A 61 K der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 18. November 1996
Der Präsident des Deutschen Patentamts
Im Auftrag

Aktenzeichen: 195 30 865.4

Mackus

TIEDTKE — BÜHLING — KINNE & PARTNER



Tiedtke-Bühling-Kinne & Partner, POB 20 19 18, D-80019 München

Patentanwälte
Vertreter beim EPA
Dipl.-Ing. H. Tiedtke
Dipl.-Chem. G. Bühling
Dipl.-Ing. R. Kinne
Dipl.-Ing. B. Pellmann
Dipl.-Ing. K. Grams
Dipl.-Biol. Dr. A. Link
Bavariaring 4,
D-80336 München

22. August 1995

DE 16845

Dr. med. Michael Nauck

Bochum /
Deutschland

"Wirkstoff sowie Mittel zur parenteralen Ernährung"

Telefon: 0 89-54 46 90
Telefax (G3): 0 89-53 26 11
Telefax (G4): 0 89-53 29 09 50
Telex: 5-24 845

Dresdner Bank (München) Kto. 3939 844 (BLZ 700 800 00)
Deutsche Bank (München) Kto. 286 1060 (BLZ 700 700 10)
Postbank (München) Kto. 670-43-804 (BLZ 700 100 80)
Dai-ichi-Kangyo Bank (München) Kto. 51 042 (BLZ 700 207 00)
Sanwa Bank (Düsseldorf) Kto. 500 047 (BLZ 301 307 00)

BESCHREIBUNG

DE 16845

5

Die vorliegende Erfindung betrifft einen Wirkstoff sowie ein dieses Wirkstoff enthaltendes Mittel für die parenterale Ernährung, d.h. einer Behandlung, bei der eine Nahrungszufuhr unter Umgehung des Magen-Darm-Kanals, sprich durch subkutane, intramuskuläre oder intravenöse Injektion bzw. Infusion, erfolgt.

Die parenterale Ernährung wird üblicherweise durch intravenöse Zufuhr von Glukose in die Blutbahn durchgeführt. Die parenterale Ernährung ist jedoch mit einigen Problemen behaftet. Unter anderem gelingt es häufig selbst bei an sich stoffwechselgesunden Patienten nicht, eine gewünschte Menge an Glukose ohne Provokation einer Überzuckerung im Blut (Hyperglykämie) zu infundieren (siehe H.S. Bjerke und M.M. Shabot in: Am. Surg. 58: 728-731 (1992)). Deshalb ist häufig sogar bei Nicht-Diabetikern die gleichzeitige Gabe von Insulin notwendig. Dies birgt jedoch die entgegengesetzte Gefahr einer Unterzuckerung im Blut und erfordert deshalb die Durchführung zahlreicher Kontrollmessungen, die zeitaufwendig und kostenintensiv sind.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, die parenterale Ernährung so zu verbessern, daß der Kalorienbedarf gedeckt werden kann, während es weder zu einer Überzuckerung noch zu einer Unterzuckerung im Blut kommt.

Die Aufgabe wird gelöst durch die Verwendung des Glucagon-ähnlichen Peptids 1 [7-36-Amid] (engl. Glucagon-Like Peptide 1; GLP-1) und/oder des gastroinhibitorischen Peptids (engl. Gastric Inhibitory Peptide; GIP) zur parenteralen Ernährung.

Durch die vorliegende Erfindung wird ferner ein Arzneimittel für die parenterale Ernährung zur Verfügung gestellt, welches das Glucagon-ähnliche Peptid 1 [7-36 Amid] und/oder das gastroinhibitorische Peptid als Wirkstoff enthält.

Durch die Verwendung der genannten speziellen Peptide bzw. deren insulinotropen Derivate wird ein unerwartet wertvoller medizinischer Effekt erzielt. Die Vorteile gegenüber der bisherigen Behandlung mit parenteraler Ernährung, gegebenenfalls mit begleitender Insulininfusion, ergeben sich aus einem erheblich geringeren, wenn überhaupt vorhandenen Risiko einer Unterzuckerung und dem damit wesentlich geringeren Kontrollaufwand, während mit dem parenteralen Nährstoff gleichzeitig eine hochkalorische Ernährung durchgeführt werden kann, so daß der Kalorienbedarf des behandelten Patienten besser gedeckt werden kann. Eine hochkalorische Ernährung war bisher mit der herkömmlichen parenteralen Ernährung schwer möglich aufgrund der ständigen Gefahr einer Überzuckerung.

Die erfindungsgemäß verwendeten, speziellen Peptide sind an sich bekannt. Das gastroinhibitorische Peptid wurde bereits 1973 beschreiben als ein körpereigenes Hormon mit insulinotroper Wirkung (J. Dupre et al. in: J.Clin. Endocrinol. Metab. 37:826-828 (1973)). Das Glucagon-ähnliche Peptid 1 [7-36-Amid] wurde ebenfalls als ein physiologischer insulinotroper Faktor charakterisiert (s. B. Kreyman et al. in: Lancet 2:1300-1304 (1987)). Seither sind die genannten Peptide in zahlreichen biochemischen Studien zur Aufklärung ihrer Rolle als gastrointestinale Hormone beschrieben worden. In diesem Zusammenhang wurden die Peptide auch intravenös verabreicht mit dem Ziel, Plasmakonzentrationen der jeweiligen Peptide zu erreichen, die denen nach einer oralen Glukoseeinnahme oder einer normalen Mahlzeit entsprechen (siehe beispielsweise D. Elahi et al. in: Am. J. Physiol. 237:E185-191 (1979); B. Kreyman et al., s.o.; C. Orskov et al. in: J. Clin. In-

vest. 87:415-423 (1991)). Dabei wurde festgestellt, daß die GIP- und GLP-1-Konzentrationen im Blut nach oraler Glukoseverabreichung ansteigen und daß eine verstärkte Insulinsekretion stattfindet. Die Verwendung von GLP-1 oder GIP als exogenes Mittel zur parenteralen Ernährung wurde nicht in Betracht gezogen.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung können GLP-1 und GIP einzeln oder in Kombination für die parenterale Ernährung eingesetzt werden. Besonders günstige Effekte werden durch exogene, parenterale Gabe von GLP-1 erzielt, wobei ggf. ein wesentlich höherer Blutlevel als bei endogener Stimulierung durch orale Glukose erreicht wird. Insbesondere wird die Insulinsekretion während einer parenteralen Ernährung so reguliert, daß die Plasmaglukoseanstiege geringer ausfallen als ohne GLP-1. Folglich gelingt es, mehr Glukose in einer 24-Stunden Periode zu verabreichen und damit das kalorische Defizit mancher parenteral ernährter Patienten besser zu decken. GLP-1 ist daher für eine dauerhafte Anwendung einer parenteralen Ernährung ohne hyper- oder hypoglykämische Erscheinungen besonders gut geeignet.

Die vorliegende Erfindung umfaßt selbstverständlich auch die Derivate von GLP-1 und/oder GIP, soweit sie die erfindungsgemäße Aufgabe lösen. Als das zu verwendende Material kann sowohl isoliertes natürliches, gentechnologisch hergestelltes oder (halb-)synthetisches Peptid eingesetzt werden. Die Peptidsequenzen von GLP-1 und GIP können grundsätzlich von irgendeinem Säugetier stammen; jedoch sollten die Sequenzen vorzugsweise denen der jeweiligen Peptide entsprechen, die vom Menschen stammen, damit bei der parenteralen Ernährung beim Menschen eine hohe Wirksamkeit erzielt wird und nachteilige Immunreaktionen vermieden werden.

Das GLP-1 und/oder das GIP wird (werden) üblicherweise in Verbindung mit Nährstoff verwendet. Als Nährstoff eignet sich vor allem Glukose und/oder Aminosäuren. Insbesondere eine Kombination von Glukose mit einem geeigneten Gemisch

verschiedener Aminosäuren ist ausgezeichnet zur Bereitstellung einer hochkalorischen parenteralen Ernährung. Die Zusammensetzung des Aminosäurengemisches ist an sich unkritisch. Beispielsweise sind kommerziell erhältliche Aminosäurengemische geeignet. Besondere Vorteile ergeben sich jedoch daraus, das Aminosäuregemisch so auszuwählen, daß es einem post-prandialen Aminosäuremuster entspricht. So enthält das Gemisch beispielsweise 2,4 g/l Alanin, 4,8 g/l Arginin, 1 g/l Asparginsäure, 1,14 g/l Aspargin(x H₂O), 0,38 g/l Acetylcystein, 4,8 g/l Glutaminsäure, 1,2 g/l Glycin, 2,4 g/l Histidin, 4 g/l Isoleucin, 6 g/l Leucin, 7,2 g/l Lysin, 1,6 g/l Methionin, 1,53 g/l Ornithin (x H₂O), 2 g/l Phenylalanin, 2,4 g/l Prolin, 2 g/l Serin, 3,2 g/l Threonin, 1,6 g/l Tryptophan, 0,5 g/l Tyrosin, 1,35 g/l Acetyltyrosin und 4,8 g/l Valin.

Die oben genannten speziellen Peptide GLP-1 und GIP bzw. deren Derivate werden erfindungsgemäß in einem Arzneimittel eingesetzt, so daß das oben gesagte auch auf das erfindungsgemäße Arzneimittel zutrifft.

Das Arzneimittel umfaßt neben den genannten, einzeln oder in Form einer Kombination vorliegenden Peptide weitere für die Verabreichung geeignete Komponenten. Geeignete weitere Komponenten des Mittels sind beispielsweise Trägerstoff wie menschliches Serumalbumin, Mineralien, z.B. in Form einer isotonischen Kochsalzlösung, Stabilisatoren und Konservierungsmittel.

Das erfindungsgemäße Mittel wird zur parenteralen Ernährung vorzugsweise in Form einer Infusion intravenös verabreicht. Zwar können der Wirkstoff und der Nährstoff zusammen in einer Infusionslösung verabreicht werden. Es ist jedoch von Vorteil, den Wirkstoff bzw. das Mittel separat, aber begleitend zu der Infusion der Nährstofflösung zu verabreichen. Diese Maßnahme wirkt sich auf die Stabilität der Wirkstoffe vorteilhaft aus; zudem wird dadurch eine genauere Kontrolle der Zufuhr des Wirkstoffes unabhängig von der Nährstoffzufuhr ermöglicht.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung besteht daher in der Bereitstellung eines Kits, welcher zwei Infusionslösungen umfaßt, wobei die eine Infusionslösung wie oben beschrieben das Glucagon-ähnlichen Peptid 1 [7-36-Amid] und/oder das gastroinhibitorische Peptid, ggf. zusammen mit weiteren Komponenten, und die andere Infusionslösung den Nährstoff enthält.

Das erfindungsgemäße Arzneimittel wird vorzugsweise in Form einer Stammlösung für eine Infusionslösung oder in Form einer Infusionslösung zur Verfügung gestellt. Eine besonders geeignete Zusammensetzung für die Stammlösung für die Infusionslösung umfaßt folgende Bestandteile:

$1,5 \cdot 10^{-6}$ bis $1,5 \cdot 10^{-4}$ Mol/l GLP-1 und/oder GIP bzw. ein Derivat davon

0,1 bis 5 % (vol/vol) Trägerstoff, z.B. menschliches Serumalbumin

Isotonische Salzlösung, z.B. 0,9% NaCl

Für die Infusion wird diese Stammlösung auf eine geeignete Verdünnung gebracht, beispielsweise durch eine 1:20-Verdünnung mit einer Lösung, die den Trägerstoff und die Salzlösung in der gleichen Konzentration wie der Stammlösung enthält.

Geeignete Infusionsraten hinsichtlich der erfindungsgemäß verwendeten Peptide liegen beispielsweise in einem Bereich von 0,01 bis 50 pmol Peptid-pro kg Körpergewicht pro min, vorzugsweise in einem Bereich von 0,2 bis 2,5 pmol Peptid pro kg Körpergewicht pro min. Die Infusion erfolgt intravenös, z.B. mit einem Perfusor.

Die Nährstoff-Infusionslösung enthält für die parenterale Ernährung üblicherweise verwendete, geeignete Mengen an Nährstoffen, beispielsweise 10 bis 40 mol/l Glukose und 40 bis 120 g/l Aminosäuregemisch.

Das erfindungsgemäße Mittel kann bei der Nahrungszufuhr durch die Blutbahn oder die Haut, d.h. bei der parenteralen Ernährung im eigentlichen Sinne eingesetzt werden. Besonders vorteilhaft ist die erfindungsgemäße Verwendung bzw. das erfindungsgemäße Arzneimittel bei Patienten, die zu hohen Blutzuckerwerten neigen, insbesondere bei Diabetes oder bei gestörter Glukosetoleranz. Sehr hilfreich ist die erfindungsgemäße Verwendung bzw. das erfindungsgemäße Arzneimittel aber auch zur Überbrückung von Nüchternperioden, z.B. bei Untersuchungen im Krankenhaus, auch wenn keine voll-kalorische Ernährung, sondern nur ein stabiler Nüchternblutzucker angestrebt wird.

Die Erfindung wird nachfolgend durch ein Beispiel näher erläutert.

Beispiel

Ein 60-jähriger Patient wird wegen einer entzündlichen Darmerkrankung parenteral ernährt. Er wiegt 75 kg. Die parenterale Ernährung wird als 1,5 Liter einer 40% Glukoselösung entsprechend 600g/24Std und 1 Liter einer 10%-igen, handelsüblichen Aminosäure-Gemischlösung über einen zentralen Venenkatheter mittels eines Infusomaten verabreicht. Blutzuckerkontrollen ergeben Werte zwischen 160 und 190 mg/dl. Zu diesem Zeitpunkt ist es sinnvoll, gleichzeitig Glucagon-ähnliches Peptid 1 und/oder gatroinhibitorisches Peptid als Begleitmedikation intravenös zu infundieren. -

Zu diesem Zweck wird eine Stammlösung von GLP-1, enthaltend 50µg/ml und aufgelöst in 0,9 % NaCl mit Zusatz von humanem Serumalbumin (Endkonzentration 1 % vol/vol) hergestellt.

Diese Lösung wird auf bakterielle Kontamination und Pyrogene getestet und kann 3 Monate lang, bei Temperaturen bis -30°C gefroren, gelagert werden.

Die Stammlösung enthält 15,16 nmol GLP-1/ml. 2,375 ml dieser Stammlösung werden auf 50ml Gesamtvolumen mit 0,9 %iger Kochsalzlösung mit 1,0 % humanem Serumalbumin Endkonzentration verdünnt.

5

Die Gabe erfolgt intravenös mit einem Perfusor (Firma Braun, Melsungen, BRD), und zwar bei einer Dosis von 0,8 pmol/kg/min und einer Infusionsrate von 5 ml/Std. Bei dieser Infusionsrate werden für eine 10stündige Infusion 36 nmol GLP-1 benötigt.

10

Von dieser Infusion ist eine Steigerung der Insulinsekretion so lange zu erwarten, wie der Blutzucker bei 105 bis 110 mg/dl liegt. Nach Erreichen von Blutzuckerwerten in diesem Bereich läßt die Insulinsekretions-steigernde Wirkung von GLP-1 so stark nach, daß eine Unterzuckerung bei fortlaufender Infusion von GLP-1 nicht zu erwarten ist.

1



Tiedtke-Bühling-Kinne & Partner, POB 20 19 18, D-80019 München

Patentanwälte
Vertreter beim EPA
Dipl.-Ing. H. Tiedtke
Dipl.-Chem. G. Bühling
Dipl.-Ing. R. Kinne
Dipl.-Ing. B. Pellmann
Dipl.-Ing. K. Grams
Dipl.-Biol. Dr. A. Link
Bavariaring 4,
D-80336 München

22. August 1995

DE 16845

Patentansprüche

1. Verwendung des Glucagon-ähnlichen Peptids 1 [7-36-Amid] und/oder des gastroinhibitorischen Peptids zur parenteralen Ernährung.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Glucagon-ähnliche Peptid 1 [7-36-Amid] und/oder das gastroinhibitorische Peptid zusammen mit Nährstoff verwendet wird.

3. Verwendung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Nährstoff Glukose und/oder ein Gemisch von Aminosäuren ist.

4. Arzneimittel für die parenterale Ernährung, dadurch gekennzeichnet, daß es das Glucagon-ähnliche Peptid 1 [7-36-Amid] und/oder das gastroinhibitorische Peptid enthält.

5. Arzneimittel nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß es ferner Nährstoff enthält.

6. Arzneimittel nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Nährstoff Glukose und/oder ein Gemisch von Aminosäuren ist.

7. Arzneimittel nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Glucagon-ähnliche Peptid 1 [7-36-Amid] und/oder das gastroinhibitorische Peptid einerseits und der Nährstoff andererseits in getrennten

5 Infusionslösungen zubereitet sind.

8. Kit zur Anwendung bei der parenteralen Ernährung, umfassend eine Infusionslösung, die das Glucagon-ähnliche Peptid 1 [7-36-Amid] und/oder das gastroinhibitorische

10 Peptid enthält, sowie eine Nährstoff-Infusionslösung.



Tiedtke-Bühling-Kinne & Partner, POB 20 19 18, D-80019 München

Patentanwälte
Vertreter beim EPA
Dipl.-Ing. H. Tiedtke
Dipl.-Chem. G. Bühling
Dipl.-Ing. R. Kinne
Dipl.-Ing. B. Pellmann
Dipl.-Ing. K. Grams
Dipl.-Biol. Dr. A. Link
Bavariaring 4,
D-80336 München

22. August 1995

DE 16845

Zusammenfassung

Die Erfindung offenbart die Verwendung des Glucagon-ähnlichen Peptids 1 [7-36-Amid] und/oder des gastroinhibitorischen Peptids zur parenteralen Ernährung. In einem weiteren Gegenstand sind das Glucagon-ähnliche Peptid 1 [7-36-Amid] und/oder das gastroinhibitorische Peptid in einem Arzneimittel für die parenterale Ernährung enthalten.

Telefon: 0 89-54 46 90
Telefax (G3): 0 89-53 26 11
Telefax (G4): 0 89-53 29 09 50
Telex: 5-24 845

Dresdner Bank (München) Kto. 3939 844 (BLZ 700 800 00)
Deutsche Bank (München) Kto. 286 1060 (BLZ 700 700 10)
Postbank (München) Kto. 670-43-804 (BLZ 700 100 80)
Dai-ichi-Kangyo Bank (München) Kto. 51 042 (BLZ 700 207 00)
Sanwa Bank (Düsseldorf) Kto. 500 047 (BLZ 301 307 00)